膳食炎症指数与上消化道肿瘤风险关系的 Meta 分析

翟蕾蕾,赵书鹏，姚萍*. 膳食炎症指数与上消化道肿瘤风险关系的 Meta 分析［J］. 中国全科医学，2022. ［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0861

翟蕾蕾,赵书鹏，姚萍*

基金项目：四川省区域创新合作项目“饮食因素在 IBD 发病机制及免疫治疗中的作用及机制探讨”（项目编号：2022YFQ0053）

830000 新疆维吾尔自治区 乌鲁木齐，新疆医科大学第一附属医院，消化一科
*通信作者：姚萍，教授，博士生导师；E-mail：pingyaozh@sina.com

【摘要】　背景　膳食炎症指数（ dietary inflammatory index，DII）作为描述膳食炎症潜力的新指标，目前已广泛应用于到慢性病相关研究中。**目的**　本研究评估 DII 与上消化道肿瘤（upper gastrointestinal cancers, UGIC）发生风险之间的相关性。**方法**　系统检索英文数据库（PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library）和中文数据库（万方数据库、中国知网、维普数据库），纳入了 2015 年至 2022 年间公开发表的探索膳食炎症评分与 UGIC 风险相关性的观察性研究。采用 RevMan 5.4.1 软件进行 Meta 分析，汇总比值比（ odds ratio，*OR*）及 95%置信区间（confidence intervals，*CI*），同时根据研究地域、肿瘤部位、病理分型、性别、幽门螺杆菌感染状态等进行亚组分析。**结果**　本研究共纳入 11 项病例对照研究，包括 9015 名研究对象。Meta 分析结果显示，在分类 DII 之中，相比于最低 DII 类别个体，最高 DII 类别个体 UGIC 风险增加（*OR*= 1. 81，95% *CI*: 1. 65～1. 97）。在不同肿瘤类型中，食管癌风险增加最高（*OR*= 2.20，95% CI: 1.69～ 2. 86），交界性癌次之（*OR*= 2.04，95% *CI*: 1. 24～3. 36），胃癌风险显著增加（*OR*= 1. 95，95% *CI*: 1.42～2.67）。其中，食管鳞癌风险（*OR*= 2. 68，95% *CI*: 1. 74～4.13）较食管腺癌（*OR*=2.59，95% *CI*: 1. 44～4.69）增加明显。在连续 DII 中，DII 每增加 1 个单位，UGIC 风险增加 53%（*OR*=1.53，95% *CI*: 1. 25～1.88）。在亚组分析中，女性（*OR*=2.61，95% *CI*: 1. 79～3.79）比男性（*OR*=1.27，95% *CI*: 0.89～1.83）风险增加更明显。**结论**　高 DII 评分膳食可能会增加 UGIC 的患病风险，尤其在食管癌及女性群体中更明显。

【关键词】膳食炎症指数；上消化道肿瘤；炎性饮食；Meta 分析

Meta-analysis of the Relationship between Dietary Inflammatory Index and Upper Gastrointestinal Cancer Risks

*ZHAI Leilei，ZHAO Shupeng，YAO Ping**
The First Department of Gastroenterology，the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University，Urumqi 830000，China
**Corresponding author：YAO Ping，Professor，Doctoral supervisor；E-mail：pingyaozh@sina .com*

【Abstract】　Background　As a new indicator to describe the potential risk of dietary inflammation, the dietary inflammatory index (DII) has been widely used in the study of chronic diseases. **Objective**　To evaluate the correlation between DII and the risk of upper gastrointestinal cancers (UGIC). **Methods**　The databases of PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, Wanfang Data, CNKI, VIP Database were systematically retrieved, and observational studies published between 2015 and 2022 exploring the correlation between dietary inflammation score and UGIC risk were included. RevMan 5.4.1 software was used for meta-analysis, pooling odds ratio (*OR*) and confidence intervals (*CI*), and subgroup analysis was performed according to the study area, tumor site, pathological classification, sex, *Helicobacter pylori* infection status, etc. **Results**　A total of 11 case-control studies, including 9015 participants, were included in this study. Meta-analysis results showed that among the classified DII, the highest DII category individuals had an increased risk of UGIC compared with individuals in the lowest DII category (*OR*=1. 81，95% *CI*: 1. 65～1. 97). Among different tumor types, the risk of esophageal cancer increased the highest (*OR*= 2.20, 95% *CI*: 1.69~ 2. 86), followed by Gastroesophageal junctional adenocarcinoma (*OR*= 2.04, 95% *CI*: 1. 24~3. 36), the risk of gastric cancer is significantly

increased (*OR*=1. 95，95% *CI*: 1.42～2.67）. Among them, the risk of esophageal squamous cell carcinoma (*OR*=2. 68, 95% *CI*: 1. 74~4.13) increased significantly compared with esophageal adenocarcinoma (*OR*=2.59, 95% *CI*: 1. 44~4.69). In continuous DII, the risk of UGIC increased by 53% for each additional unit of DII (*OR*=1.53, 95% *CI*: 1. 25~1.88). In subgroup analysis, the increased risk in men (*OR*=1.27, 95% *CI*: 0.89~1.83) may be higher than in women (*OR*=2.61, 95% *CI*: 1. 79~3.79). **Conclusion** A diet with higher DII scores may increase the risk of UGIC, especially in esophageal cancer and women.

【Key words】 Dietary inflammatory index； Upper gastrointestinal cancer；Inflammatory diet； Meta-analysis

前言

上消化道肿瘤（upper gastrointestinal cancers, UGIC），包括胃癌和食管癌，2018 年全球癌症统计报告数据显示，每年约有 160 万新发病例和 130 万死亡病例[1]， 其中胃癌发病率位列全球第五，食管癌排名第七，均位于全球癌症死亡原因前十位。胃癌及食管癌既定危险因素包括：代谢，环境，表观遗传，基因组学，幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*，*Hp*）或 EB 病毒感染，营养状态、运动及生活方式[2, 3]。近年来，越来越多的研究表明慢性炎症在肿瘤的发生和发展中起着重要的作用[4, 5]，而食物成分可产生慢性炎症的生物活性物质[6, 7]，参与维持炎性肿瘤微环境，进而促进其生存、增殖及转移。例如，饱和脂肪酸、ω-6 脂肪酸、加工肉类及红肉可导致肠道和全身慢性低度炎症的发展[8]，而叶酸、ω-3 多不饱和脂肪酸、纤维素可减轻炎症因子浸润水平从而减轻炎症反应[9]。一项肉类摄入 Meta 分析显示，红肉摄入量每增加 100 克/天，加工肉类每增加 50 克/天，胃癌发病风险将增加 26%（95%*CI*：1.11~1.42）及 72%（95%*CI*：0.64 ~ 1.15）[10]，而地中海饮食因其独特的抗炎潜力被公认为健康饮食方案[11]。

2009 年，南卡罗来纳大学的研究人员首次提出了饮食炎症指数(dietary inflammatory index，DII)用于评估个体膳食的潜在炎症效应[12]。2014 年，Shipappa 等人对近 1943 篇论文进行了评审，根据食物、营养素和其他生物活性化合物改变特定血清炎症标志物水平的能力，即 C-反应蛋白（C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 、白介素-1β (interleukin-1β, IL-1β)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)、白介素-4 (interleukin-4, IL-4) 白介素-6 (interleukin-6, IL-6)，更新了 DII 评分系统[13]。基于全球 11 个国家的区域性饮食调查的代表性数据总体作为 45 个膳食成分比较的标准，将其划分为 36 种抗炎成分，9 种促炎成分。对比“标准全球数据集平均值”， 计算个体单个膳食成分的暴露 Z 值，为了最小化“右偏斜”的影响，Z 值被转换为一个中心百分位数 n，再乘以每个食物成分的相应炎症评分 b 得到单个膳食成分的 DII 评分。对所有膳食成分特异性 DII 评分进行求和获得总体 DII 评分：DII = b1 × n1 + b2 × n2··b45 × n45[13]。因此，DII 可定量比较个体膳食炎性潜能，DII 分值越高，说明促炎性饮食越多，其在预测慢性疾病于炎性膳食方面具有重要的流行病学意义。

DII 通过使用食物频率问卷(food frequency questionnaire，FFQ) 获取常量及微量营养素的摄入量，进而评估个体总膳食模式的炎性潜能，已被广泛用于肿瘤发病风险相关性的研究中，如胃癌[14]，食管癌[15]等。但由于研究设计、地域、人群、肿瘤分型等差异，尚不能统一结论。故本研究采用 Meta 分析来评估 DII 评分与 UGIC 风险的相关性，并对肿瘤部位、病理分型、*Hp* 感染状态、地域及性别进行亚组分析，全面讨论异质性来源，积极寻找预防胃癌及食管癌基于循证医学证据的饮食建议。

1 材料与方法

1.1 文献检索

系统检索数据库 PubMed、Web of Science 、Cochrane Library、Embase、中国知网、万方及维普数据库，检索日期自建库至 2022 年 10 月 10 日。两位研究者独立按照检索策略搜索，采用主题词与自由词相结合的原则。中英文检索词包括“dietary inflammatory index” “DII” “anti-inflammatory diet” “upper gastrointestinal cancer” “esophageal neoplasm” “gastric neoplasm” “ESCC” “EAC”“胃癌”“食管癌”“胃食管交界处癌”“膳食”“促炎饮食”“抗炎饮食”“膳食炎症评分”“膳食炎症指数”等及其同义词。同时进行文献追溯检索，并获取原文。在阅读文献和综述时，对获取文献的参考文献逐一检索，避免漏检。

1.2 纳入、排除标准

纳入标准: ①研究类型为观察性研究，包括病例对照研究或队列研究；②病例组经医疗记录和组织病理报告验证为上消化道恶性肿瘤（胃癌，食管癌）；③包含分类 DII 指标(最高类别 DII、最低类别 DII)；④明确结局指标如 *OR*、相对危险度(relative risk, *RR*)、或风险比(hazard ratio, *HR*)。排除标准：①非观察性研究，如综述、专家评论、病例分析等；②无法获取全文；③重复发表；④非中、英文文献；⑤效应指标未报告或无法提取。

1.3 文献筛选与资料提取

两名研究员独立筛选文献，提取相关资料并交叉核对。筛选范围为所有可能纳入的文献，包括参考文献列表中符合纳入标准的相关研究。文献筛选时浏览题目和摘要，剔除重复及与研究目的不符文献。通读全文，严格按照纳入排除标准进一步评估。对资料存疑或资料缺失的文献，与作者或通信作者联系获取完整数据。如有不同意见，与第三个人讨论协商一致解决。资料提取内容包括：研究的基本信息，如题目、第一作者、研究设计类型、样本量、发表年份、地域、膳食评估工具、DII 成分数量和协变量调整(相关因素，如总能量摄入、年龄、性别、受教育程度、吸烟、饮酒、体力活动、胃食管反流和 *Hp* 感染等)；研究对象的基线特征，如年龄、性别比例和肿瘤分型等；效应指标如 *OR*、*RR*、*HR* 和 95% *CI*。

1.4 质量评价

使用纽卡斯尔－渥太华量表 (the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale ，NOS) 进行评价[16]，该量表包含选择，组间可比性，结果测量 3 方面，低质量（≤3 分），中等（4-6 分）或高质量文献（≥7 分）。

1.5 数据分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.4.1 软件进行 Meta 分析。*OR* 和 95%*CI* 被认为是所有研究的效应量。采用卡方检验对纳入研究进行异质性分析，检验水准为 α=0.1，当 I^2≤50%时，*P*>0.1 时，异质性较小采用固定效应模型；当 I^2>50%，*P*≤0.1 时，异质性较高采用随机效应模型。同时，根据癌症部位、研究地域、年龄、DII 成分数量和总能量摄入调整进行亚组分析，以探讨异质性来源。通过漏斗图直观判断发表偏倚，通过敏感性分析评价结果的稳定性，分别逐次排除每项研究，观察每项研究对合并效应大小的潜在影响。

2 结果

2.1 文献检索流程

共检索到 854 篇文献，其中 PubMed 387 篇、Web of Science 346 篇、Embase 18 篇，Cochrane Library 64 篇、万方数据 28 篇、知网 5 篇、维普 3 篇、手动检索获取文献 3 篇，去除重复文献 498 篇。由于综述、系统评价、会议摘要、干预性临床研究、不相关研究等原因删除 321 篇，全文阅读 35 篇，再剔除结局指标不完整等 24 篇，最终纳入 11 篇质量较高的英文文献，筛选过程见图 1。

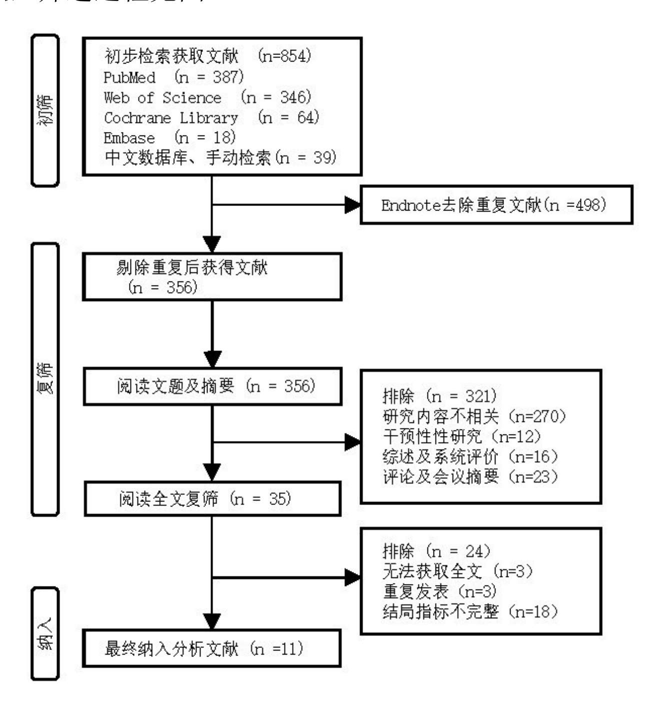


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow diagram for the selection of articles

2.2 纳入研究的基本特征

11 项病例对照研究[15, 17-26]涉及病例 3124 例和对照 5927 例，发表时间跨度为 2015 年至 2021 年之间，DII 计算均使用了 2014 年 Shivappa 更新后的评分系统[13]，其中所有研究报道了分类 DII，5 项研究报道了连续 DII[17-20, 24]。涉及胃癌研究 5 项[20, 21, 24-26]，食管癌研究 6 项[15, 17-19, 22, 23]，其中 5 项研究报道了食管鳞癌[15, 17-19, 23]，2 项研究报道了食管腺癌[19, 22]，7 项研究在亚洲进行[15, 17, 21, 23-26]，4 项研究在欧洲进行[18-20, 22]。3 项研究进行了性别分层[20, 21, 25]，3 项研究进行了 *Hp* 感染分层[21, 22, 25]，8 项研究在协变量调整中考虑了总能量摄入[17-24]。应用 NOS 量表进行质量评价，评价结果及文献基本特征，见表 1。

表 1 纳入研究的基线特征和 NOS 风险评价结果

Table 1 Baseline characteristics and quality evaluation of NOS

研究	类型	地域	时间	FFQ 条目 DII 成分	样本总量	病例组（总/男）	对照组（总/男）	*OR*（95%*CI*）	协变量调整	NOS 评分
Shivappa 2016[20]	胃癌	意大利（欧洲）	1997-2007	78(31)	777	230/143	547/286	分类：2.35 (1.32~4.20) 连续：1.19 (1.06~1.34)	①②③④⑤⑥⑧⑨	8
Lee 2017[21]	胃癌	韩国（亚洲）	2011.3-2014.1	106(35)	1164	388/249	776/498	分类：1.63 (1.15~2.29)	①④⑥⑦⑨⑩⑪	7
Vahid 2018[24]	胃癌	伊朗（亚洲）	2014.12-2015.5	168(31)	177	82/37	95/43	分类：3.39 (1.59~7.22) 连续：2.65 （1.73~4.07）	①②③④⑥⑦⑧⑨⑪⑬	8
Kim 2020[25]	胃癌	韩国（亚洲）	2011.3-2014.1	106(35)	1125	373/242	752/487	分类：1.41 (1.00~2.06)	④⑥⑨⑩	8
Ahmad 2021[26]	胃癌	阿富汗（亚洲）	2019	103(29)	270	90/66	180/131	分类：3.59 (1.16~11.02)	②③④⑥⑨⑩⑪	6
Shivappa (Italy) 2015[18]	食管癌	意大利（欧洲）	1992-1997	78(31)	1047	304/275	743/593	分类： 2.47 (1.40~4.36) 连续：1.23 (1.10~1.38)	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑬	8
Shivappa (Iran) 2015[17]	食管癌	伊朗（亚洲）	NA	125(27)	143	47/18	96/38	分类： 8.24 (2.03~33.47) 连续：3.58 (1.76~7.26)	①②③⑥⑦⑨⑫	7
Lu 2016[19]	食管癌	瑞典（欧洲）	1994.12-1997.1	63(36)	1400	594/488	806/667	分类：2.42 (1.57~3.73)	①②③④⑥⑦⑨⑩	8
Shivappa 2017[22]	食管癌	爱尔兰（欧洲）	2002-2005	101(25)	480	224/189	256/216	分类：1.96 (1.11~3.47)	①②③④⑥⑦⑨⑪⑫⑬	7
Abe 2018[15]	食管癌	日本（亚洲）	2001.1-2005.1	47(19)	1729	433/376	1296/1122	分类：1.71 (1.54~1.90)	⑥⑦	7
Tang 2018[23]	食管癌	中国（亚洲）	2008.1-2009.1	137(23)	739	359/260	380/269	分类：2.55 (1.61~4.06)	①②③④⑥⑦⑧⑩	8

注：DII，dietary inflammation index；膳食炎症指数；FFQ，food frequency questionnaire；食物频率问卷；NA 表示数据缺失；协变量调整：①总能量摄入、②性别、③年龄、④受教育程度、⑤采访年份、⑥吸烟、⑦饮酒、⑧体质指数、⑨体力活动、⑩一级家属癌症病史、⑪*Hp* 感染、⑫胃食管反流、⑬非甾体类药物服用史

2. 3 Meta 分析结果

2.3.1 DII 与 UGIC 风险的相关性

DII 与 UGIC 的风险的增加之间存在显著的正相关。如图 2 所示，在分类 DII 之中，与最低 DII 类别的个体相比，处于最高类别 DII 个体发生 UGIC 风险增加(*OR* = 1. 81，95% *CI*: 1. 65～1. 97，*P*＜0. 00001），各研究间未见明显的异质性（I^2=43%，*P*=0.06），故采用固定效应模型。在连续 DII 之中，DII 每升高一个单位，UGIC 风险增加 53%(*OR* = 1.53， 95% CI: 1. 25～1. 88，*P*＜0. 0001），研究间存在明显异质性（I^2=87%，*P*＜0.00001），故采用随机效应模型，见图 3。

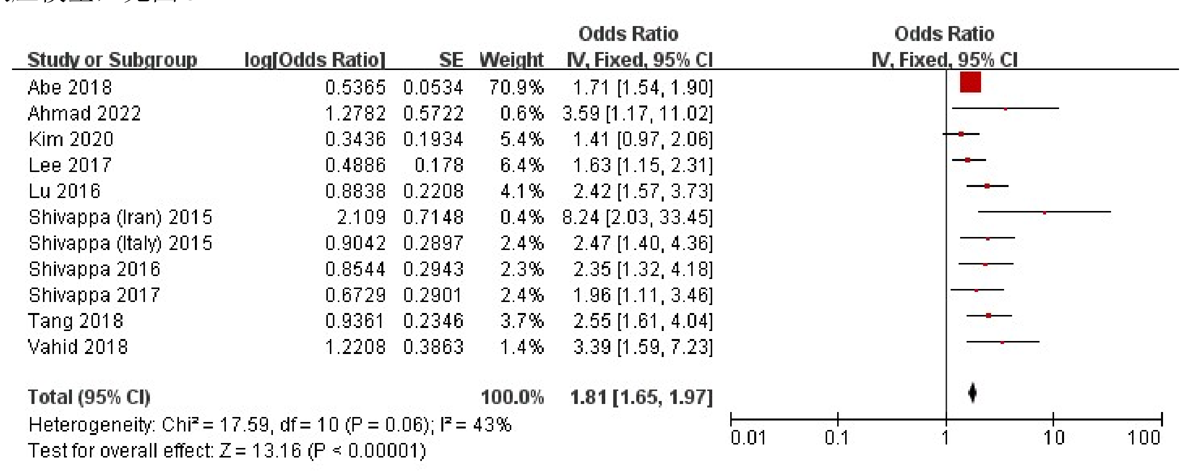


图 2 分类 DII 与 UGIC 风险森林图

Figure 2 Forest plot for risk of UGIC related to DII (highest DII score vs. lowest DII score).

Study or Subgroup	log[Odds Ratio]	SE	Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI
Lu 2016	0.4253	0.049	27.3%	1.53 [1.39, 1.68]
Shivappa (Iran) 2015	1.2754	0.3623	6.5%	3.58 [1.76, 7.28]
Shivappa (Italy) 2015	0.207	0.057	26.7%	1.23 [1.10, 1.38]
Shivappa 2016	0.174	0.059	26.6%	1.19 [1.06, 1.34]
Vahid 2018	0.9746	0.2176	12.9%	2.65 [1.73, 4.06]
Total (95% CI)			**100.0%**	**1.53 [1.25, 1.88]**

Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 30.54, df = 4 (P < 0.00001); I² = 87%
Test for overall effect: Z = 4.07 (P < 0.0001)

Odds Ratio IV, Random, 95% CI: 0.01 0.1 1 10 100

图 3 连续 DII 与 UGIC 风险的森林图

Figure 3 Forest plot for risk of UGIC related to an increment of 1 unit DII.

2.3.2 DII 与胃癌风险相关性

如图 4 所示，DII 与胃癌的风险的增加有关，与最低 DII 评分类别相比，最高 DII 评分类别胃癌发生风险增加(*OR* = 1.95，95% *CI*: 1. 42～2.67）。只有 Lee[21]的研究对胃癌进行了肠型和弥漫型分层分析，因此无法对胃癌病理分型进行亚组分析。

2.3.3 DII 与食管癌及交界性癌风险相关性

如图 4 所示，DII 与食管癌的风险的增加有关，与最低 DII 评分类别相比，最高 DII 评分类别食管癌发生风险增加(*OR*=2.20，95% *CI*:1.69～2.86），交界性癌风险也增加（*OR*= 2.04，95% *CI:* 1. 24～3. 36）。不同病理分型风险不同，食管鳞癌(*OR*=2. 68，95% *CI*: 1. 74～4.13，I^2=74%）较食管腺癌(*OR*=2.59，95% *CI*: 1. 44～4.69，I^2=47%）风险增加更明显，如图 5 所示。

2.3.4 亚组分析

按研究地域、肿瘤部位、肿瘤病理类型、*Hp* 感染状态、及 DII 成分数量等进行亚组分析，以上因素均不是异质性来源，见表 2。按地域进行亚组分析，欧洲人群(*OR*= 2.31，95% *CI*: 1.78～ 3.00)比亚洲人群(*OR*=1.98，95% *CI*: 1.55～ 2. 53) 的 UGIC 风险增加更高。但由于缺乏美洲的证据，以上结论需要更多研究进一步确认。性别、FFQ 管理方式、总能量摄入调整可能为异质性来源，但由于各亚组分层纳入样本量较小，对异质性来源的解释需谨慎。

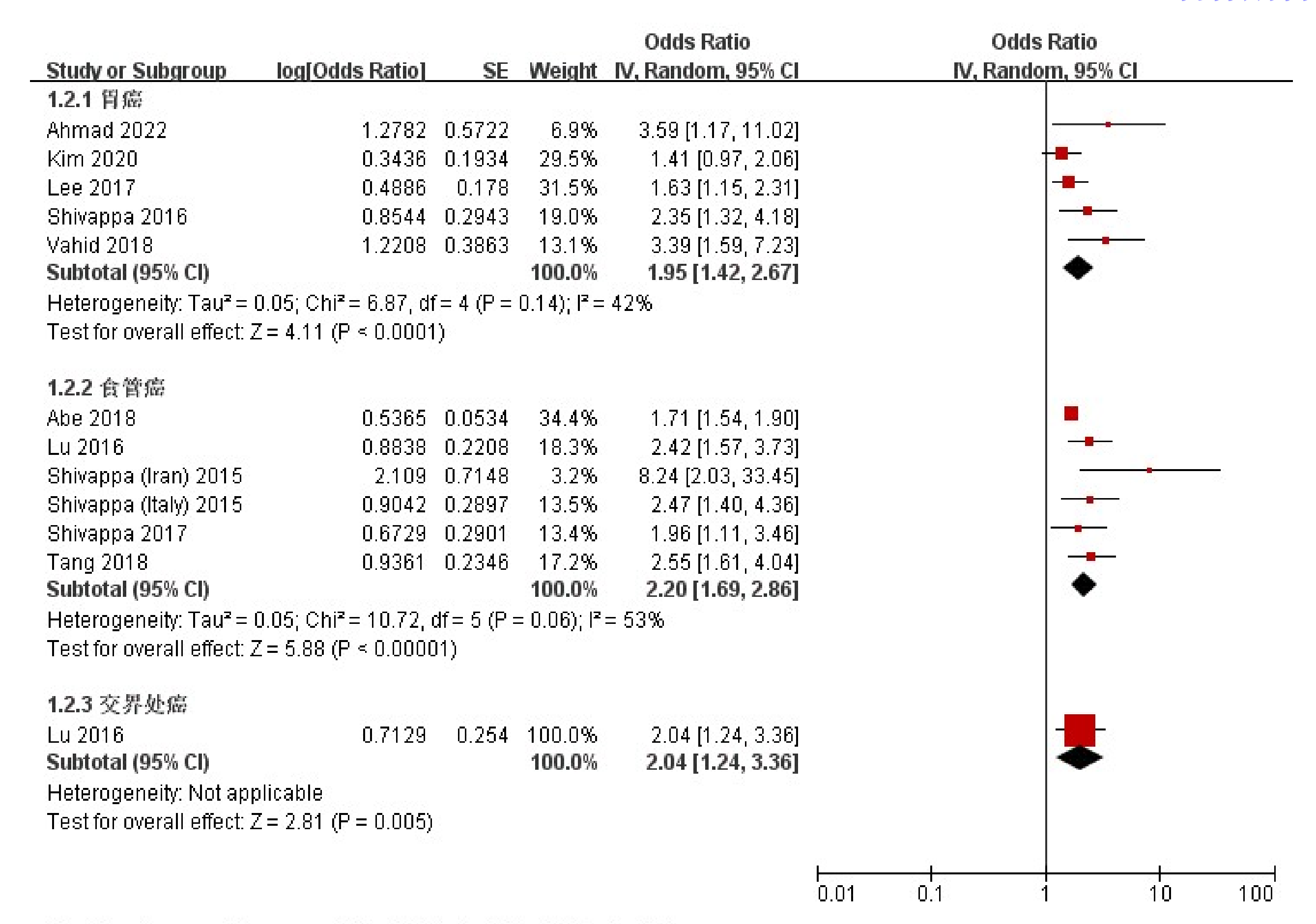


图 4 分类 DII 与 UGIC 风险（肿瘤部位亚组分析）

Figure 4 Forest plots of association between DII with risk of UGIC (Subgroup analysis of tumor site)

Study or Subgroup	log[Odds Ratio]	SE	Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI
3.1.1 食管鳞癌				
Abe 2018	0.5365	0.0534	23.9%	1.71 [1.54, 1.90]
Lu 2016	1.4702	0.3386	12.6%	4.35 [2.24, 8.45]
Shivappa (Iran) 2015	2.109	0.7148	4.7%	8.24 [2.03, 33.45]
Shivappa (Italy) 2015	0.9042	0.2897	14.5%	2.47 [1.40, 4.36]
Tang 2018	0.9361	0.2346	16.9%	2.55 [1.61, 4.04]
Subtotal (95% CI)			**72.6%**	**2.68 [1.74, 4.13]**
Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 15.62, df = 4 (P = 0.004); I² = 74%				
Test for overall effect: Z = 4.49 (P < 0.00001)				
3.1.2 食管腺癌				
Lu 2016	1.2782	0.3328	12.8%	3.59 [1.87, 6.89]
Shivappa 2017	0.6729	0.2901	14.5%	1.96 [1.11, 3.46]
Subtotal (95% CI)			**27.4%**	**2.59 [1.44, 4.69]**
Heterogeneity: Tau² = 0.09; Chi² = 1.88, df = 1 (P = 0.17); I² = 47%				
Test for overall effect: Z = 3.16 (P = 0.002)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**2.62 [1.87, 3.69]**
Heterogeneity: Tau² = 0.12; Chi² = 19.79, df = 6 (P = 0.003); I² = 70%				
Test for overall effect: Z = 5.57 (P < 0.00001)				
Test for subgroup differences: Chi² = 0.01, df = 1 (P = 0.93), I² = 0%				

Odds Ratio IV, Random, 95% CI: 0.01 0.1 1 10 100

图 5 分类 DII 与 UGIC 风险（食管癌病理分型亚组分析）

Figure 5 Forest plots of association between DII with risk of UGIC (Subgroup analysis of esophageal cancer type)

表 2　DII 与 UGIC 风险相关性关系的亚组 Meta 分析亚组分析

Table 2　Subgroup analysis results for DII and UGIC risk

分组依据	研究数量	*OR* (95%*CI*)	异致性检验		组间异质性
			P	I^2 (%)	
地域					0.4
亚洲	7	1.98 (1.55, 2.53)	0.04	55	
欧洲	4	2.31 (1.78, 3.00)	0.94	0	
性别					
男	3	1.27 (0.89, 1.83)	0.24	30	0.007
女	3	2.61 (1.79, 3.79)	0.81	0	
癌症类型					
胃癌	5	1.95 (1.42, 2.67)	0.14	42	0.84
食管癌	6	2.20 (1.69, 2.86)	0.06	53	
交界处癌	1	2.04 (1.24, 3.36)	—	—	
食管癌病理分型					0.93
鳞癌	5	2.68 (1.74, 4.13)	0.004	74	
腺癌	2	2.59 (1.44, 4.69)	0.17	47	
DII 分类					0.04
分组 DII	11	1.81 (1.65, 1.97)	0.06	43	
连续 DII	5	1.53 (1.25, 1.88)	<0.0001	84	
Hp 感染状态					0.28
阴性	3	1.47 (1.08, 1.99)	0.39	0	
阳性	3	1.90 (1.33, 2.71)	0.47	0	
FFQ 方式					0.002
自我管理	3	1.68 (1.53, 1.85)	0.62	0	
面试官管理	3	2.95 (1.96, 4.43)	0.28	22	
未提及	5	2.41 (1.88, 3.08)	0.86	0	
DII 成分数量					0.60
＞30	6	2.01 (1.57, 2.57)	0.16	37	
＜30	5	2.25 (1.58, 3.22)	0.06	56	
总能量摄入调整					0.01
是	8	2.23 (1.85, 2.68)	0.3	17	
否	3	1.70 (1.53, 1.88)	0.27	25	

注：DII，dietary inflammation index；膳食炎症指数；FFQ，food frequency questionnaire；食物频率问卷；*Hp*，幽门螺杆菌

2.4 敏感性检验及发表偏倚

采用逐一去除单个研究的方法对 UGIC 的风险进行敏感性分析，并记录异质性及显著性的变化，以此判断单个研究对整体研究结果的影响。结果显示去除各项研究后 *OR* 的波动均较小，整体结果具有稳定性。通过漏斗图对偏倚性进行检测，结果提示纳入文献存在一定的发表偏倚，见图 5。

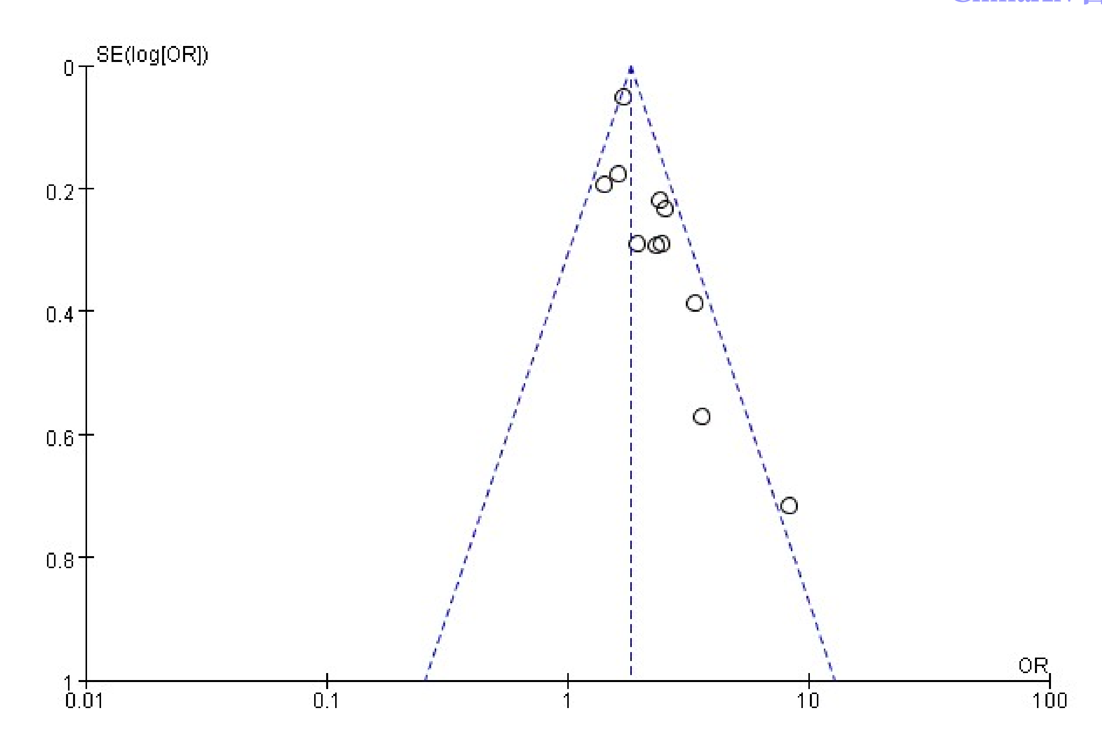


图 6　DII 与 UGIC 风险相关研究的漏斗图

Figure 6　Funnel plot assessing the potential publication bias included studies on the risk of UGIC related to DII

3　讨论

炎性成分参与肿瘤微环境[27]的形成，与各阶段的致瘤作用密切相关，包括 DNA 损伤、免疫监视逃避以及与微生物的协同作用[28]。微生物通过与宿主的免疫系统及信号通路的相互作用，导致免疫激活和细胞增殖，参与致癌过程[29]。膳食作为各种营养素与能量的主要来源, 在生命的维持方面起着至关重要的作用。膳食成分参与慢性炎症发生发展中的作用也逐渐被认识到。作为营养流行病学的研究热点，目前制定了多种饮食模式和基于炎症指数评分系统来研究饮食与慢性疾病之间的关系，如地中海依从性饮食评分（Medi-lite scores）[30]，健康饮食评分（the Healthy Eating Index，HEI）[31]和膳食炎症指数（DII）。由于膳食摄入量的多种共线性作用，对整体膳食模式评估更有助于克服单个膳食成分或单一营养素的限制。DII 基于全球监测数据，不仅可以定性区分膳食抗炎/促炎倾向，还可以定量评估饮食结构总炎性潜力，其膳食炎性评估效能已被多种血清炎症标志物验证，例如 CRP、IL-6 和 TNF-α[32, 33]。

本研究汇总了 DII 评分与 UGIC 关系的研究，进行 Meta 分析，纳入 11 项研究，包含 9015 例参与者，结果显示，高 DII 评分饮食和 UGIC 风险存在正相关。在分类 Meta 分析中，DII 评分最高类别个体与最低类别个体相比，UGIC 风险增加了 0.81 倍，风险的大小因肿瘤类型不同，胃癌风险增加了 95%，食管癌增加了 1.2 倍，食管鳞癌增加了 1.68 倍稍高于食管腺癌风险（1.59 倍）。连续 DII 中，DII 每增加 1 个单位，UGIC 风险增加 53%。在亚组分析中，女性比男性风险增加更明显。这些发现强调了增加抗炎性膳食可降低 UGIC 风险的潜在益处，对 UGIC 的预防具有重要的公共卫生意义。

DII 与其他肿瘤风险相关性 Meta 分析同样验证了类似结果，最高 DII 类别个体乳腺癌[34]风险增加 25%(*RR*= 1.25，95% *CI*: 1.09～1.44)，前列腺癌[35]风险增加 73%（*OR* = 1.73，95% *CI*：1.34～2.23），头颈部癌症[36]风险增加了 1.07 倍(*OR*=2.07，95% *CI*: 1.82～2.35)。一项 DII 与癌症全因死亡风险研究显示[37]，个体总体癌症发病风险增加 25%（*RR*：1.25，95% *CI*：1.16～1.35），癌症死亡风险增加 67%（*RR*：1.67，95%*CI*：1.13～2.48）。慢性炎症更多参与上皮性肿瘤的发生，促炎膳食与结直肠癌联系紧密证据充足[38]。本研究发现其在胃癌及食管癌风险增加同样明显升高。与其他类型的癌症相比，炎性膳食与消化道癌症风险更高的机制可能与炎症激活机体免疫系统引起复杂免疫调节有关。膳食成分、营养素与消化道直接接触[39]，慢性炎症上调各种细胞因子和趋化因子，刺激祖细胞群向胃癌组织的募集及植入[40]。细胞因子进一步刺激中性粒细胞和巨噬细胞等炎症细胞的招募和激活，产生活性氧，向胃上皮细胞施加氧化应激作用，诱导癌变。同样，食道肿瘤微环境由细胞因子水平介导[41]，血管内皮生长因子、CRP 和 IL-8 等炎症介质诱导新生血管生成，抑制免疫细胞募集到肿瘤部位[42]。炎症还会改变细胞外基质，为肿瘤的生长提供结构支持[42]。

饮食代表了一系列复杂暴露的相互作用，对炎症及癌变均有累积作用。但其作为个人可控因素，合理化饮食策略的制定尤为重要，尤其在肿瘤高危人群中。因此，抗炎膳食可能是降低肿瘤发生风险的重要措施之一。DII 评分系统的开发是量化饮食炎症有效工具，为癌症病因学及预防措施制定提供了有效依据。

虽然本研究纳入的文献均为中高质量文献，对照组的选择均采用了年龄及性别的匹配，并积极控制和调整协变量因素，研究结果的可靠性较高。但仍存在一定的局限性，纳入的研究均为病例对照研究，因果推断能力不如前瞻性干预实验。尽管所有研究均使用 FFQ 进行膳食评估用来计算 DII，同一种膳食调查方法较少了异质性来源，增加了可比性，但 FFQ 的实施有区别，3 项研究采用自我管理的 FFQ，3 项研究由面试官采访进行，自我管理的 FFQ 可能会有部分饮食回避，存在一定的社会期望偏移[43]。且 FFQ 回顾性收集较长一段时间内的膳食摄入频率及摄入量，有不可避免的回忆偏移[44]。在研究随访期间饮食习惯可能随着时间的推移而改变。本研究纳入文献仅包括欧洲及亚洲数据，缺乏美洲数据，饮食习惯在不同人群、地区、文化背景中存在较大差异，仍需在更大规模样本量和更具地域代表性的前瞻性研究加以验证。

综上所述，与低促炎饮食相比，高促炎饮食可能会增加上消化道肿瘤风险，女性群体风险增加更明显。在专业营养师的指导下，应适当减少促炎性饮食的摄入。以上结论仍需在更大规模的前瞻性、多中心临床实验中加以验证。但膳食因素作为长期累积暴露因素，且具有复杂的加工工序，DII 作为一种新型的膳食炎性潜能评价工具仍需要进一步完善。未来应进一步明确膳食、炎症标记物及相关疾病的三者之间的复杂联系，探究关联背后的生物学机制，为肿瘤的个人预防层面及治疗靶点上提供更多思路。

作者贡献说明　翟蕾蕾进行研究方法的开发设计及实施、审查和编辑写作；翟蕾蕾及赵书鹏同时进行文献筛选及数据提取；赵书鹏负责数据分析及图表的可视化展示；姚萍进行研究规划与指导、文章质量把控审校、及资金支持。

利益冲突　所有作者均声明无利益冲突。

数据可用性声明 支撑本研究的科学数据已在中国科学院数据银行 ScienceDB 公开发布，访问地址为 https://doi.org/10.57760/sciencedb.06954 或 https://cstr.cn/31253.11.sciencedb.06954.

参考文献

[1] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods [J]. Int J Cancer, 2019, 144(8): 1941-53. DOI:10.1002/ijc.31937.

[2] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, et al. Gastric cancer [J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635-48. DOI:10.1016/s0140-6736(20)31288-5.

[3] UHLENHOPP D J, THEN E O, SUNKARA T, et al. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors [J]. Clin J Gastroenterol, 2020, 13(6): 1010-21. DOI:10.1007/s12328-020-01237-x.

[4] CHAI E Z, SIVEEN K S, SHANMUGAM M K, et al. Analysis of the intricate relationship between chronic inflammation and cancer [J]. Biochem J, 2015, 468(1): 1-15. DOI:10.1042/bj20141337.

[5] GRETEN F R, GRIVENNIKOV S I. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences [J]. Immunity, 2019, 51(1): 27-41. DOI:10.1016/j.immuni.2019.06.025.

[6] ZITVOGEL L, PIETROCOLA F, KROEMER G. Nutrition, inflammation and cancer [J]. Nat Immunol, 2017, 18(8): 843-50. DOI:10.1038/ni.3754.

[7] CHASSAING B, VAN DE WIELE T, DE BODT J, et al. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation [J]. Gut, 2017, 66(8): 1414-27. DOI:10.1136/gutjnl-2016-313099.

[8] MALESZA I J, MALESZA M, WALKOWIAK J, et al. High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review [J]. Cells, 2021, 10(11). DOI:10.3390/cells10113164.

[9] DETOPOULOU P, PANAGIOTAKOS D B, ANTONOPOULOU S, et al. Dietary choline and betaine intakes in relation to concentrations of inflammatory markers in healthy adults: the ATTICA study [J]. Am J Clin Nutr, 2008, 87(2): 424-30. DOI:10.1093/ajcn/87.2.424.

[10] KIM S R, KIM K, LEE S A, et al. Effect of Red, Processed, and White Meat Consumption on the Risk of Gastric Cancer: An Overall and Dose‑Response Meta-Analysis [J]. Nutrients, 2019, 11(4). DOI:10.3390/nu11040826.

[11] TSIGALOU C, KONSTANTINIDIS T, PARASCHAKI A, et al. Mediterranean Diet as a Tool to Combat Inflammation and Chronic Diseases. An Overview [J]. Biomedicines, 2020, 8(7). DOI:10.3390/biomedicines8070201.

[12] CAVICCHIA P P, STECK S E, HURLEY T G, et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein [J]. J Nutr, 2009, 139(12): 2365-72. DOI:10.3945/jn.109.114025.

[13] SHIVAPPA N, STECK S E, HURLEY T G, et al. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index [J]. Public Health Nutr, 2014, 17(8): 1689-96. DOI:10.1017/s1368980013002115.

[14] BODéN S, MYTE R, WENNBERG M, et al. The inflammatory potential of diet in determining cancer risk; A prospective investigation of two dietary pattern scores [J]. PLoS One, 2019, 14(4): e0214551. DOI:10.1371/journal.pone.0214551.

[15] ABE M, SHIVAPPA N, ITO H, et al. Dietary inflammatory index and risk of upper aerodigestive tract cancer in Japanese adults [J]. Oncotarget, 2018, 9(35): 24028-40. DOI:10.18632/oncotarget.25288.

[16] COOK D A, REED D A. Appraising the quality of medical education research methods: the Medical Education Research Study Quality Instrument and the Newcastle-Ottawa Scale-Education [J]. Acad Med, 2015, 90(8): 1067-76. DOI:10.1097/acm.0000000000000786.

[17] SHIVAPPA N, HéBERT J R, RASHIDKHANI B. Dietary Inflammatory Index and Risk of Esophageal Squamous Cell Cancer in a Case-Control Study from Iran [J]. Nutr Cancer, 2015, 67(8): 1253-9. DOI:10.1080/01635581.2015.1082108.

[18] SHIVAPPA N, ZUCCHETTO A, SERRAINO D, et al. Dietary inflammatory index and risk of esophageal squamous cell cancer in a case-control study from Italy [J]. Cancer Causes Control, 2015, 26(10): 1439-47. DOI:10.1007/s10552-015-0636-y.

[19] LU Y, SHIVAPPA N, LIN Y, et al. Diet-related inflammation and oesophageal cancer by histological type: a nationwide case-control study in Sweden [J]. Eur J Nutr, 2016, 55(4): 1683-94. DOI:10.1007/s00394-015-0987-x.

[20] SHIVAPPA N, HéBERT J R, FERRARONI M, et al. Association between Dietary Inflammatory Index and Gastric Cancer Risk in an Italian Case-Control Study [J]. Nutr Cancer, 2016, 68(8): 1262-8. DOI:10.1080/01635581.2016.1224367.

[21] LEE S, LEE J, CHOI I J, et al. Dietary inflammatory index and the risk of gastric cancer in a Korean population [J]. Oncotarget, 2017, 8(49): 85452-62. DOI:10.18632/oncotarget.20008.

[22] SHIVAPPA N, HEBERT J R, ANDERSON L A, et al. Dietary inflammatory index and risk of reflux oesophagitis, Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: a population-based case-control study [J]. Br J Nutr, 2017, 117(9): 1323-31. DOI:10.1017/s0007114517001131.

[23] TANG L, SHIVAPPA N, HEBERT J R, et al. Dietary inflammatory index and risk of oesophageal cancer in Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China [J]. Br J Nutr, 2018, 119(9): 1068-75. DOI:10.1017/s0007114518000405.

[24] VAHID F, SHIVAPPA N, FAGHFOORI Z, et al. Validation of a Dietary Inflammatory Index (DII) and Association with Risk of Gastric Cancer: a Case-Control Study [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(6): 1471-7. DOI:10.22034/apjcp.2018.19.6.1471.

[25] KIM J, LEE J, CHOI I J, et al. TNF genetic polymorphism (rs1799964) may modify the effect of the dietary inflammatory index on gastric cancer in a case-control study [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 14590. DOI:10.1038/s41598-020-71433-9.

[26] BAREKZAI A M, AMINIANFAR A, MOUSAVI S M, et al. The Association between Dietary Inflammatory Potential and Gastric Cancer: A Case Control Study [J]. Nutr Cancer, 2022, 74(2): 463-71. DOI:10.1080/01635581.2021.1883682.

[27] SINGH N, BABY D, RAJGURU J P, et al. Inflammation and cancer [J]. Ann Afr Med, 2019, 18(3): 121-6. DOI:10.4103/aam.aam_56_18.

[28] TRINCHIERI G. Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts [J]. Annu Rev Immunol, 2012, 30: 677-706. DOI:10.1146/annurev-immunol-020711-075008.

[29] LV J, GUO L, LIU J J, et al. Alteration of the esophageal microbiota in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(18): 2149-61. DOI:10.3748/wjg.v25.i18.2149.

[30] SOFI F, DINU M, PAGLIAI G, et al. Validation of a literature-based adherence score to Mediterranean diet: the MEDI-LITE score [J]. Int J Food Sci Nutr, 2017, 68(6): 757-62. DOI:10.1080/09637486.2017.1287884.

[31] KENNEDY E T, OHLS J, CARLSON S, et al. The Healthy Eating Index: design and applications [J]. J Am Diet Assoc,

1995, 95(10): 1103-8. DOI:10.1016/s0002-8223(95)00300-2.

[32] SHIVAPPA N, HEBERT J R, MARCOS A, et al. Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study [J]. Mol Nutr Food Res, 2017, 61(6). DOI:10.1002/mnfr.201600707.

[33] SHIVAPPA N, STECK S E, HURLEY T G, et al. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS) [J]. Public Health Nutr, 2014, 17(8): 1825-33. DOI:10.1017/s1368980013002565.

[34] WANG L, LIU C, ZHOU C, et al. Meta-analysis of the association between the dietary inflammatory index (DII) and breast cancer risk [J]. Eur J Clin Nutr, 2019, 73(4): 509-17. DOI:10.1038/s41430-018-0196-9.

[35] ZHU Y, LI Q, XU X. Dietary inflammatory index and the risk of prostate cancer: a dose-response meta-analysis [J]. Eur J Clin Nutr, 2020, 74(7): 1001-8. DOI:10.1038/s41430-019-0500-3.

[36] ZHU J, LING Y, MI S, et al. Association between dietary inflammatory index and upper aerodigestive tract cancer risk: A systematic review and dose-response meta-analysis [J]. Oral Oncol, 2020, 103: 104587. DOI:10.1016/j.oraloncology.2020.104587.

[37] FOWLER M E, AKINYEMIJU T F. Meta-analysis of the association between dietary inflammatory index (DII) and cancer outcomes [J]. Int J Cancer, 2017, 141(11): 2215-27. DOI:10.1002/ijc.30922.

[38] TORIOLA A T, CHENG T Y, NEUHOUSER M L, et al. Biomarkers of inflammation are associated with colorectal cancer risk in women but are not suitable as early detection markers [J]. Int J Cancer, 2013, 132(11): 2648-58. DOI:10.1002/ijc.27942.

[39] MUSCARITOLI M, AMABILE M I, MOLFINO A. Foods and their components promoting gastrointestinal cancer [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2016, 19(5): 377-81. DOI:10.1097/mco.0000000000000309.

[40] FOX J G, WANG T C. Inflammation, atrophy, and gastric cancer [J]. J Clin Invest, 2007, 117(1): 60-9. DOI:10.1172/jci30111.

[41] LIU J, LI Z, CUI J, et al. Cellular changes in the tumor microenvironment of human esophageal squamous cell carcinomas [J]. Tumour Biol, 2012, 33(2): 495-505. DOI:10.1007/s13277-011-0281-3.

[42] BONOMI M, PATSIAS A, POSNER M, et al. The role of inflammation in head and neck cancer [J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 816: 107-27. DOI:10.1007/978-3-0348-0837-8_5.

[43] MILLER T M, ABDEL-MAKSOUD M F, CRANE L A, et al. Effects of social approval bias on self-reported fruit and vegetable consumption: a randomized controlled trial [J]. Nutr J, 2008, 7: 18. DOI:10.1186/1475-2891-7-18.

[44] FREEDMAN L S, CARROLL R J, WAX Y. Estimating the relation between dietary intake obtained from a food frequency questionnaire and true average intake [J]. Am J Epidemiol, 1991, 134(3): 310-20. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a116086.